Eine pathologisch-anatomische Studie über den Einfluß von hormonalen Antikonzeptiva auf den hypertrophen Uterus im Klimakterium

Andreas Geiger

Diss. München
1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0027

AUS DER PATHOLOGIE STARNBERG

(Dr. med. H. Finsterer, Prof. Dr. med. K. Pielsticker,

Prof. Dr. med. K. Prechtel)

EINE PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE STUDIE ÜBER DEN EINFLUSS VON HORMONALEN ANTIKONZEPTIVA AUF DEN HYPERTROPHEN UTERUS IM KLIMAKTERIUM

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
ANDREAS GEIGER
aus Fischbachau
Starnberg 1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Prechtel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. M. Eder
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.02.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meiner Frau in Dankbarkeit gewidmet

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. K. Prechtel
für die Überlassung des Themas und die ständige Betreuung.

INHALTSVERZEICHNIS

1.0	E I N L E I T U N G	Seite 1
1.1.0	Allgemeine Vorbemerkung zu peroral angewandten hormonalen Antikonzeptiva	1
1.2.0	Fragestellung	1
1.2.1.0	Uteruswachstum	2
1.2.2.0	Arbeitshypothese	2
2.0	M A T E R I A L U N D M E T H O D I K	3
2.1.0	Patientenstamm	3
2.2.0	Pathologisch-anatomische Diagnose	3
2.3.0	Fragebogenaktion	4
2.4.0	Statistik	5
3.0	E R G E B N I S	6
3.1.0	Fallzahl	6
3.2.0	Altersverteilung	7
3.3.0	Hormonale Antikonzeptiva	7
3.4.0	Größe und Gewicht des Uterus	8
3.4.1.0	Uterusgewicht bei Frauen ohne Ovulationshemmer	8
3.4.2.0	Uterusgewicht bei Frauen mit Ovulationshemmern	9
3.4.2.1	Ovulationshemmer länger als 6 Monate, aber nicht bis zum Operationstermin	9
3.4.2.2	Ovulationshemmer länger als 6 Monate und bis zum Operationstermin	9
3.4.3.0	Uterusform	9
3.4.4.0	Qualität der Ovulationshemmer	10
3.4.4.1	Ovulationshemmergebrauch über mindestens 6 Monate	10
3.4.4.2	Ovulationshemmergebrauch über mindestens 6 Monate bis zur Operation	10

4.0	D I S K U S S I O N	Seite 11
4.1.0	Hormonale Antikonzeptiva und Uterusgewicht im Klimakterium	11
4.1.1.0	Uterusgewicht und Körpergewicht	11
4.1.2.0	Uterusgewicht und Lebensalter	12
4.2.0	Hormonale Genese des Uteruswachstums	12
4.2.1.0	Endogene Hormonwirkung (Ovarsteroidwirkung)	13
4.2.1.1	Östrogenismus	13
4.2.1.2	Östrogen- und Progesteronrezeptormechanismus	14
4.2.2.0	Exogene Hormonwirkung	15
5.0	Z U S A M M E N F A S S U N G	16
6.0	L I T E R A T U R	18 - 23

1.0 EINLEITUNG

1.1.0 Allgemeine Vorbemerkung zu peroral angewandten hormonalen Antikonzeptiva

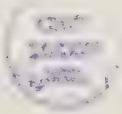
Die breitgestreute Anwendung einer Medikamentengruppe wie die der peroralen Ovulationshemmer läßt besonders deutlich erkennen, daß erwünschte pharmakologische Wirkungen nicht frei sind von der Begleitung unerwünschter Zusatzwirkungen, sogenannter Nebenwirkungen (COLE 1970, NELSON 1971).

Mit Eingriff in das hormonale Reglersystem werden sowohl die Produktions- wie auch die Erfolgsorgane berührt; darüber hinaus wird offenbar, daß weitere Organsysteme in Mitleidenschaft gezogen werden können. Die hormonalen Antikonzeptiva beeinflussen erwartungsgemäß den Hormonregelkreisverbund Hypothalamus - Hypophyse - Sexualorgane mit Schwerpunktwirkung an Eierstöcken und Gebärmutter, darüber hinaus aber auch das System der Blutgerinnung und psychische Reaktionen sowie weiterhin Organe wie z.B. die Leber mit Ausbildung von Ovulationshemmer-bedingten Tumoren (TAUBERT 1981).

Der ungewöhnlich hohe Gebrauch von Antikonzeptiva seit über 15 Jahren - in ca. 30% von Frauen im geschlechtsreifen Alter in hochentwickelten Ländern (HANNSE 1982) - gibt ein Beispiel dafür, welche pharmakologische und pathologische Wirkungen mit der Zeit zum Vorschein kommen, die gleichermaßen von Nutzen und Schaden sind.

1.2.0 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit ist zu klären versucht worden, ob die Größe bzw. das Wachstum der Gebärmutter durch die heute gebräuchlichen Kombinationspräparate mit möglichst niederer progestagener und östrogener Wirksamkeit in positiver oder negativer Weise beeinflußt wird.



1.2.1.0 Uteruswachstum

In der Medizin ist seit altersher bekannt, daß die Gebärmutter nicht nur im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft eine vorübergehende Zunahme der Muskelmasse erfährt, sondern daß auch unabhängig davon gewaltige Größenzunahmen zu beobachten sind.

Vor der Ära der eigentlichen operativen Medizin ist am Beispiel vieler Einzelbeobachtungen deutlich geworden, daß im allgemeinen eine nicht-schwangerschaftsbedingte Gebärmuttervergrößerung typischerweise als Leiden im mittleren Lebensalter auftritt und keineswegs progredient ist (BROWN 1970, JOHN 1971, SPURLIN 1972). Die Beobachtungen stimmen dahingehend überein, daß Leiomyome sich während des reproduktiven und klimakterischen Alters entwickeln. Mit Versiegen des Regelzyklus konnten die behandelnden Ärzte mit Überraschung eine Abnahme der Organgröße feststellen.

Das Myometrium nimmt als Teilstück des Erfolgsorganes Uterus offensichtlich ebenso wie das Endometrium an der wechselnden Sexualhormonphase teil, wobei die Reaktion jedoch träger und verzögert ist. Während das Endometrium sehr empfindlich auf jede Störung der Ovarsteroidbalance reagiert, führt am Myometrium erst die Summe in der Zeit zu einem faßbaren Befund. Die diffuse oder knotig betonte Muskelvermehrung ist unter Heranziehung des vorherrschend betroffenen Lebensalters (Klimakterium) Ausdruck eines (relativen) Östrogenismus. Mit Versiegen der Follikelhormonproduktion in der Prä- und Postmenopause wird eine derartig vergrößerte Gebärmutter wieder kleiner (BUTTRAM 1981). Neuere subtile Untersuchungen haben den Beweis erbracht, daß das Myometrium reich an Östrogenrezeptoren ist (WILSON 1980).

1.2.2.0 Arbeitshypothese

Aus der angeführten Überlegung heraus wird die Hypothese

aufgestellt, daß bei langfristigem Gebrauch von hormonalen Kontrazeptiva (Östrogen-Gestagenkombinationen) eine Suppression des Uteruswachstums erzielt wird.
Die Arbeit ist gestützt auf eine vergleichende morphologische Untersuchung im Sinne einer Assoziationsstudie, wobei die Masse von exstirpierten Uteri bei Frauen mit und ohne Gebrauch von hormonhaltigen Medikamenten gegenübergestellt wird.

2.0 MATERIAL UND METHODIK

2.1.0 Patientenstamm

Erfaßt sind in der Urliste 907 Frauen im Alter von 23 bis 86 Jahren (Abb. 1), die sich aus verschiedenen gynäkologischen Indikationen einer Uterusexstirpation unterzogen haben, wobei das Operationspräparat in der Pathologie Starnberg untersucht worden ist. Einzugsgebiet ist der Großraum München, der Raum Oberbayern mit Schwerpunkt Region Starnberg sowie das Ostallgäu.
Der Untersuchungszeitraum erstreckt sich von Oktober 1977 bis März 1979.

2.2.0 Pathologisch-anatomische Diagnose

Bei der routinemäßigen makroskopischen und mikroskopischen Beurteilung der exstirpierten Uteri sind folgende Merkmale festgehalten worden:

a) Organgewicht (ohne Adnexe)
b) Organgröße (Distanz Ektocervix - Fundusoberfläche)
c) maximale Endometriumdicke
d) maximale Myometriumdicke
e) bei knotiger Hyperplasie eine Unterteilung in klein- und grobknotigen Umbau (kleinknotig weniger als 15 mm Ø und grobknotig mehr als 15 mm Ø).

Bei der Grenzziehung zwischen Orthologie und Pathologie sind nach Literaturangaben von BENNINGHOFF-GOERTLER (1971),

FENEIS (1974), FRICK (1978), GRAY (1962), LEONHARDT (1974), RAUBER-KOPSCH (1955), SCHRÖDER (1930), SIEGLBAUER (1963) und WALDEYER (1976) unter Berücksichtigung des Lebensalters als Normwerte festgelegt worden:

a) Ein Uterusgewicht bis 70 g und eine Uterusgröße bis 6,7 cm im Alter bis zu 50 Jahren,
b) ein Uterusgewicht bis 45 g und eine Uterusgröße bis 6,7 cm im Alter über 50 Jahren.

Die maximale Myometriumdicke wird mit 1,75 cm als Normwert angegeben.

Das Durchschnittsalter bei der Menopause ist unterschiedlich; in hochentwickelten Ländern Europas wie Großbritannien fand BONE (1978) ein Alter von knapp 50 Jahren; auch PSCHYREMBEL (1968) nennt für den Eintritt in die Menopause ein Durchschnittsalter von 49 Jahren.

Bei Festlegung des Grenzalters von 50 Jahren kann davon ausgegangen werden, daß bis zu diesem Zeitpunkt ein generativer oder zumindest vegetativer Ovarzyklus stattfindet und darüber hinaus ein Postmenopausenzustand vorliegt.

2.3.0 Fragebogenaktion

Die fortlaufend erfaßten Personen im Untersuchungszeitraum von Oktober 1977 bis März 1979 sind in eine Fragebogenaktion aufgenommen worden, wobei folgende Fragen persönlich zu beantworten waren:

a) Menarchenalter
b) Regelblutung zum Zeitpunkt der Operation
c) Abstände der Regelblutungen
   (weniger als 26, 26-30 Tage, über 30 Tage)
d) Zwischenblutungen
e) Menopausezeit
f) Anzahl der Schwangerschaften
g) Eierstockoperationen
h) Operationsdatum bei Eierstockoperationen

i) Diagnosen zu den Eierstockoperationen
k) Antikonzeptivaeinnahme
l) Namen der Antikonzeptiva
m) Einnahmedauer der Antikonzeptiva
n) sonstige Hormoneinnahmen
o) Name der Hormonmedikamente
p) Einnahmedauer der Hormonmedikamente
q) behandlungsbedürftige Krankheiten
r) Name der Krankheiten
s) Körpergröße
t) Körpergewicht

Vorweg sind in der Pathologie Starnberg folgende Daten festgehalten worden:

a) Journalnummer (Eingangsnummer des Organs)
b) Eingangsdatum
c) Operationsdatum
d) behandelnder Arzt bzw. Ort des stationären Aufenthaltes
e) Geburtsdatum
f) Heimatadresse
g) pathologisch-anatomische Diagnose (makroskopischer und mikroskopischer Befund)

2.4.0 Statistik

Die Datenerhebung spielt sich in folgender Reihe ab:

a) Manuelle Übertragung der Personalien und der Pathologie-Befunde in eine eigene Patientenkartei
b) Übertragung der beantworteten Fragen aus der Fragebogenaktion in die Patientenkartei.

Als nächster Schritt erfolgt die Überführung aller Einzeldaten auf ein sogenanntes Ablochschema und danach die Übertragung auf Lochkarten.

Im dritten Schritt wird die Kontrolle und eventuelle notwendige Korrektur der fertigen Lochkarten über ein Datensicht-

lesegerät vorgenommen.
Das Ablochen und die Kontrolle der Lochkarten konnte im Leibniz-Rechenzentrum der TU München vorgenommen werden.
Die geprüften und korrigierten Lochkarten werden jetzt in die Plattenspeicher der Rechenanlage des Klinikum Großhadern der LMU München eingelesen; damit erfolgt die Erstellung einer sogenannten Datenbank.
Die anschließende Verarbeitung der Daten erfolgt durch das Dialogsystem Savod-Q, das ein geeignetes Dialogsystem zur interaktiven Aufbereitung und Auswertung medizinischer Massendaten ist.
Dazu verfügt dieses System über folgende Möglichkeiten:

a) Übersichtliche Präsentation aller erfaßten Merkmale und Einzeldaten
b) Modifikation der Daten durch Transformation und Klassifikation
c) Bildung von Untergruppen, die dann unter einem neuen Namen abgespeichert werden können
d) Beantwortung logisch-verknüpfter Häufigkeitsanfragen (wie z.B. wieviele Patientinnen hatten einen vergrößerten Uterus und nahmen gleichzeitig Antikonzeptiva?)
e) Identifikation von Einzelfällen und die Ausgabe ihrer Fragebögen
f) absolute und relative Histogramme mit Test auf Gleichverteilung
g) zwei- und dreidimensionale Kontigenztafelanalyse
h) Berechnung von Basisstatistiken
i) Mittelwertsvergleiche zur Ermittlung einer Signifikanz

3.0 E R G E B N I S

3.1.0 Fallzahl

Von den ursprünglich fortlaufend erfaßten und angeschriebenen 907 Personen sind 667 Frauen auf die Fragebogenaktion einge-

gangen, was einem Rücklauf von 74% entspricht.
Bei 19 Patientinnen ist der Fragebogen unerledigt mit dem Postvermerk "Adresse unbekannt" zurückgekommen.
Keine Antwort auf die Fragebogenaktion gaben 221 Personen.
In einem Viertel der Fälle ist eine Ansprechbarkeit auf die Erhebungsstudie nicht gelungen (primäre Versager).
Von 667 Antworten waren noch 16 Fälle wegen unzureichender Antwort zu eliminieren.
Zur endgültigen Auswertung werden schließlich 651 Personen herangezogen, 72% der Personen der Urliste (Abb. 1).

3.2.0 Altersverteilung

Unter Berücksichtigung des Trennalters von 50 Jahren fallen 487 Frauen in die Gruppe 50 Jahre und jünger sowie 164 Frauen in die Gruppe 51 Jahre und älter.
Wegen der zu geringen Fallzahl in der Altersklasse über 50 Jahre werden nur die Frauen der jüngeren Altersklasse im Detail verfolgt (Abb. 1).
Dabei ergibt sich in den einzelnen Dekaden folgende Verteilung:
a) Alter bis 30 Jahre 19 Patientinnen
b) Alter 31-40 Jahre 196 Patientinnen
c) Alter 41-50 Jahre 272 Patientinnen

3.3.0 Hormonale Antikonzeptiva

Von den 487 Frauen im Alter bis zu 50 Jahren haben 52% (n254) hormonale Antikonzeptiva peroral eingenommen (Abb. 2).
Die Einnahmedauer variierte stark mit einer Schwankung von 1 Monat bis maximal 168 Monaten.
Bei den Frauen bis zu 30 Jahren hatten in 74% (14/19), bei den Frauen bis zu 40 Jahren in 73% (142/196) und bei den Frauen bis zu 50 Jahren in 36% (98/272) Ovulationshemmer genommen.
Die am gebräuchlichsten Medikamente waren Eugynon, Neogynon, Lyndiol, Ortho-Novum und Ovanon. Das Medikament haben ins-

gesamt 24 Frauen ein- oder mehrmals gewechselt.
Bei der vergleichenden Untersuchung werden folgende Untergruppen festgelegt (Abb. 1):

A) Frauen ohne Ovulationshemmergebrauch oder mit Ovulationshemmergebrauch weniger als 6 Monate (n232)
B) Frauen mit unterbrochener Einnahme von Ovulationshemmern über eine Gesamtzeit von mehr als 6 Monaten (n99)
C) Frauen mit Ovulationshemmergebrauch über mindestens 6 Monate und auch noch zum Zeitpunkt der Operation (n112)

3.4.0 Größe und Gewicht des Uterus

Das durchschnittliche Uterusgewicht bei den Frauen bis zu 50 Jahren beträgt 114 g, dabei weisen 43 Patientinnen das festgelegte Normgewicht von 70 g auf. Die übrigen Frauen haben einen hypertrophen Uterus von mehr als 70 g Gewicht. Die mittlere Größe für alle Uteri beträgt 8,3 cm. Die mittlere Größe der normalgewichtigen Organe beträgt 7,2 cm und die der hypertrophen Organe 9,4 cm.
Bei den Frauen mit hypertrophem Uterus ergibt sich eine altersabhängige Gewichtszunahme von 149 g in der 3. Dekade auf 152 g in der 4. Dekade und auf 209 g in der 5. Dekade (Abb. 3).

3.4.1.0 Uterusgewicht bei den Frauen ohne Ovulationshemmer

Ohne Ovulationshemmer- oder mit nur kurzfristigem Ovulationshemmergebrauch (weniger als 6 Monate) sind 247 Patientinnen. Dabei haben 14 Frauen (6%) einen normgewichtigen Uterus; das mittlere Organgewicht beträgt hierbei 48 g. Einen übergewichtigen Uterus haben 233 Frauen (94%); das mittlere Organgewicht beträgt 205 g (Abb. 4).
Die Indikation zur Operation beruhte nicht nur auf den Nachweis eines hypertrophen Organs, auch Störungen der Endometriumfunktion nicht-myogener Ursache sowie Cervixveränderungen waren Anlaß zur Organentfernung. Es ist daher nur eine vergleichende Betrachtung der hypertrophierten Organe angezeigt (Abb. 1).

3.4.2.0 Uterusgewicht bei den Frauen mit Ovulationshemmern

3.4.2.1 Ovulationshemmer länger als 6 Monate, aber nicht bis zum Operationstermin

Ovulationshemmer über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, aber nicht bis zum Zeitpunkt der Operation nahmen 112 Frauen ein. Als mittlere Einnahmezeit sind 51 Monate festzuhalten. Dabei haben 13 Patientinnen (12%) ein normal großes Organ mit einem mittleren Gewicht von 57 g.
Einen hypertrophen Uterus haben 99 Patientinnen (88%) mit einem Organdurchschnittsgewicht von 162 g (Abb. 4).

3.4.2.2 Ovulationshemmer länger als 6 Monate und bis zum Operationstermin

Ovulationshemmer über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten und bis zum Zeitpunkt der Operation nahmen insgesamt 128 Patientinnen ein; dies entspricht 26% aller Patientinnen. Als mittlere Einnahmedauer sind 97 Monate festzuhalten. Einen normgewichtigen Uterus haben 16 Frauen (13%), das mittlere Organgewicht beträgt hierbei 58 g.
112 Patientinnen haben ein vergrößertes Organ mit einem Durchschnittsgewicht von 143 g (Abb. 4).

3.4.3.0 Uterusform

Der Mittelwert der hypertrophen Uteri bei Frauen mit Ovulationshemmern weicht signifikant von dem Mittelwert der hypertrophen Uteri bei Frauen ohne Ovulationshemmer ab (Abb. 4), wobei bereits das uneinheitliche mittlere Lebensalter mitberücksichtigt worden ist.
Die Signifikanzberechnung erfolgte mit Hilfe des T-Tests (SACHS 1974).
Bei den hypertrophen Uteri findet man in 13% das Bild einer diffusen Myose und in 87% das Bild einer klein- und grobknotigen Myomatose (1:7 diffuse Myose zu knotiger Myomatose), wenn die Medikamentenanamnese außer Acht gelassen wird.

Bei den Frauen, die keine oder nur kurzzeitig Antikonzeptiva eingenommen haben, ist in 20% das Bild einer diffusen Myose und in 80% das Bild einer knotigen Muskelzunahme vorherrschend (Verhältnis 1:4).
Bei den Frauen, die Antikonzeptiva mindestens 6 Monate eingenommen haben, findet man eine gleiche Verhältniszahl (Abb. 5).

3.4.4.0 Qualität der Ovulationshemmer
Bei Berücksichtigung der Ovulationshemmer mit betont östrogener oder gestagener Wirksamkeit stellt sich heraus, daß die Intensität der Hypertrophie kaum eine Verschiebung in dieser Abhängigkeit erfährt (Abb. 6).
Eine Bestimmung der Potenzen der östrogenen und gestagenen Komponente eines antikonzeptiven Hormonpräparates für die Wirkung des Präparates ist irrelevant und eine Auflistung nach ihrer hypothetischen Potenz sinnlos und irreführend. Auf diese Weise werden weder die kontrazeptive Sicherheit noch das Ausmaß möglicher unerwünschter Nebenwirkungen erfaßt (RAMCHARAN 1974, TAUBERT 1981).

3.4.4.1 Bei den Frauen, die Ovulationshemmer in einem unterbrochenen Zeitraum, aber mindestens 6 Monate lang gebrauchten, ergibt sich folgendes Bild:
Für die Gruppe mit überwiegend gestagener Wirksamkeit der Antikonzeptiva beträgt das mittlere Uterusgewicht 134 g. Das mittlere Lebensalter ist hierbei 40 Jahre.
Für die Gruppe mit überwiegend östrogener Wirksamkeit beträgt das mittlere Uterusgewicht 135 g, das mittlere Lebensalter ist hierbei ebenfalls 40 Jahre.

3.4.4.2 Bei den Frauen, die Ovulationshemmer mindestens 6 Monate und bis zum Zeitpunkt der Operation gebrauchten, ergibt sich folgendes Bild:

Für die Gruppe mit überwiegend gestagener Wirksamkeit der Antikonzeptiva beträgt das mittlere Organgewicht 157 g, das mittlere Lebensalter beläuft sich hierbei auf 39 Jahre. Für die Gruppe mit überwiegend östrogener Wirksamkeit der Antikonzeptiva beträgt das mittlere Organgewicht 125 g, das mittlere Lebensalter beläuft sich hierbei auf 40 Jahre.

4.0 D I S K U S S I O N

4.1.0 Hormonale Antikonzeptiva und Uterusgewicht im Klimakterium

Aus der vergleichenden Betrachtung exstirpierter hypertropher Uteri bei Frauen ohne und mit Langzeitgebrauch von hormonalen Antikonzeptiva ist ein signifikanter Unterschied von Organgewicht rec. Muskeldicke ablesbar.
Das mittlere Organgewicht beträgt bei Frauen ohne oder mit nur kurzfristiger (weniger als 6 Monate) exogener Hormoneinwirkung 205 g und liegt um 62 g höher als das Organdurchschnittsgewicht (143 g) bei Frauen mit längerfristiger Ovarsteroidapplikation (Abb. 1, 3, 4).

4.1.1.0 Uterusgewicht und Körpergewicht

Die Körpergröße war ohne Einfluß, hingegen fand sich eine Beziehung von Uterusgewicht und Körpergewicht, da die Personen ohne Ovulationshemmer im Alter von 45 Jahren im Mittel um 2 kg schwerer waren als diejenigen mit Ovulationshemmer. Bei den Frauen ohne Ovulationshemmer steigt das mittlere Körpergewicht zwischen 35 und 45 Jahren um 1,5 kg an, in der gleichen Zeit nimmt das Uterusgewicht prozentual zu. Bei den Frauen mit Ovulationshemmern wird demgegenüber eine Abnahme des Körpergewichtes um 2 kg festgestellt, desgleichen eine analoge prozentuale Abnahme des Uterusgewichtes. Da aber der Quotient Körpergewicht (kg) + 100/Körpergröße (cm) bei den beiden Populationen nicht unterschiedlich ist, kann davon ausgegangen werden, daß das Organgewicht nicht

unmittelbar mit dem Körpergewicht korreliert.

4.1.2.0 Uterusgewicht und Lebensalter

Ein weiterer Unterschied trat bei Vergleich des Lebensalters auf, wobei die Frauen ohne Ovulationshemmer durchschnittlich 43 Jahre und diejenigen mit Ovulationshemmern erst 39 Jahre alt waren (Abb. 2).
Die Altersdifferenz bei den nicht selektierten Personen ist wahrscheinlich nicht zufällig, da RAMCHARAN (1974) in der Walnut Creek Study zu einem gleichen Ergebnis kommt. Für die Teilnahme an jener Studie gab es keinerlei Vorbedingungen. Antikonzeptivagebraucherinnen waren jünger, rauchten häufiger, tranken häufiger Alkohol und nahmen häufiger Medikamente ein; weiterhin hatten sie einen höheren Bildungsstatus und waren intensiver im Berufsleben engagiert (längere Tagesarbeitszeit). Daraus darf gefolgert werden, daß Frauen mit Ovulationshemmern positiv zu einer Empfängnisverhütung stehen, weniger ethische Bedenken haben, ein Fortpflanzungsorgan zu verlieren und sich daher frühzeitiger zu einer Gebärmutterexstirpation entschließen.
Da die Organzunahme zwischen 35 und 45 Jahren jedoch nur 6 g beträgt, ist eine Verfälschung der Zahl durch das ungleiche Lebensalter nicht anzunehmen.

4.2.0 Hormonale Genese des Uteruswachstums

Aus dem Dargestellten ist bezogen auf die Medikamentenwirkung abzuleiten, daß hormonale Kontrazeptiva nicht ursächlich für einen hypertrophen bzw. hyperplastischen Uterus anzuschuldigen sind; es ist eher davon auszugehen, daß sie einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum im Klimakterium ausüben können.
PIIROINEN (1975) geht ebenfalls davon aus, daß eine Gebärmuttervergrößerung durch Gebrauch von hormonalen Ovulationshemmern nicht vorkommt, obgleich den Östrogenen und Gestagenen

entscheidender Einfluß bei der eindrucksvollen Hypertrophie und Hyperplasie des Organs während einer Gravidität zukommt. Weiterhin beobachtete er in seinen Untersuchungen bei Frauen mit Ovulationshemmern im Vergleich zu Frauen ohne Ovulationshemmer nur in der Hälfte Myombildungen. Das ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS (1974) hebt gleichfalls das seltenere Auftreten von Myomen bei Anwendung oraler Antikonzeptiva hervor. FECHNER (1971) leitet aus Vergleichsuntersuchungen ab, daß Myome heutzutage nicht häufiger auftreten als in der Zeit vor Ovulationshemmergebrauch. PRECHTEL und EDER (1978) berichten dazu, daß es aus der Sicht der Morphologen keine Belege gibt, die beweisen, daß nach Antikonzeptivaeinnahme gehäuft Myome vorkommen. In Einklang dazu ist die derzeitige Kenntnis über die Wirkung der Ovarsteroide am Erfolgsorgan Uterus zu bringen.

4.2.1.0 Endogene Hormonwirkung (Ovarsteroidwirkung)

4.2.1.1 Östrogenismus

Die Beobachtung der nicht-schwangerschaftsbedingten Gebärmuttervergrößerung im Klimakterium, wovon mindestens ein Drittel aller Frauen betroffen sind (JOHN 1971, SPURLIN 1972), ist mit dem Versiegen der generativen Eierstockfunktion und damit mit einem relativen Überwiegen der Östrogene zu erklären; eine absolute Zunahme der Östrogenplasmaspiegel besteht hingegen nicht. Mit zunehmender Atrophie der Ovarien in der Postmenopause und konsekutiver Östrogenverarmung kommt das Muskelwachstum wieder zum Stillstand. Ob allerdings die Östrogenanflutung allein ausschlaggebend ist, bleibt widersprüchlich. BROWN (1970) erwähnt, daß ein Androgenismus zu Myomen führe. Gleichzeitig bemerkt er jedoch, daß das Vorkommen von Myomen in einer hochandrogenen Umgebung wie in dem von ihm zitierten Fall unüblich sei, da Testosteron östrogenbedingte Myome verhindern soll (LIPSCHÜTZ 1950).

Das von der Ovarfunktion abhängige Myomwachstum ist durch klinische, anatomische und biochemische Befunde nur teilweise erklärt. BOLCK (1961) denkt an eine Stoffwechselstörung der Östrogene mit verzögertem Abbau und verlangsamter Ausscheidung. GABB (1974) fand allerdings keine signifikante Erhöhung des Östrogenmetabolismus bei Frauen mit Myomen. Die Ausscheidungswerte der Gesamtöstrogene weisen im Vergleich zu gesunden Personen keine eindeutigen Unterschiede auf (SEEWALD 1971).
Die Mehrzahl der Autoren, die mit modernen Methoden bei myomkranken Patienten die Östrogenausscheidungsverhältnisse untersuchten, kommen zu diesem gleichen Ergebnis (ARSENIEWA 1967, HAKIMOVA 1968, UTOTSCHNIKOWA 1959).

4.2.1.2 Östrogen- und Progesteronrezeptormechanismus

NELSON (1971) und WILSON (1980) sprechen bei Östrogennebenwirkungen Myome an, weil mehrfach gezeigt werden konnte, daß Myome einen hohen Östrogenrezeptorgehalt aufweisen (POLLOW 1978) und ca. 20% mehr Östrogene binden (FARBER 1972). Zytosolfraktionen aus Leiomyomen enthalten signifikant mehr Rezeptorprotein für 17 ß-Östradiol als Fraktionen im normalen Myometrium. BUTTRAM (1981) fand in Myomen einen wesentlich höheren Östrogenrezeptorgehalt als im übrigen vorbestehenden Myometrium; POLLOW (1978) fand eine einerseits charakteristisch hohe Östradiolbindungskapazität und eine andererseits niedrige Progesteronrezeptorkonzentration, die der im normalen Myometrium vergleichbar ist. Unter physiologischen Bedingungen ist hingegen anzunehmen, daß während der generativen Ovarfunktion das in der Postovulation vorherrschende Steroidhormon Progesteron offenbar als negativer Effektor sowohl für seinen eigenen Rezeptor wie auch für den Östrogenrezeptor wirkt, was eine Konzentrationssenkung an Progesteron- und Östrogenrezeptoren am Myometrium zur Folge hat. Infolge des induktiven Effektes des

Progesteronrezeptormechanismus kommt es zu einer Erhöhung der 17 ß-Hydroxysteroiddehydrogenaseaktivität, welche die intrazelluläre Östrogenkonzentration absenkt. Damit wird der Östrogenrezeptormechanismus für seine eigene Induktion und für die des Progesteron blockiert (POLLOW 1977). Denn üblicherweise stimuliert Östrogen nicht nur die Synthese von Rezeptorprotein für Progesteron, sondern erhöht auch die eigene Rezeptorkonzentration (TAUBERT 1981, THI 1974).

4.2.2.O Exogene Hormonwirkung

Vereinfacht ausgedrückt ist davon auszugehen, daß die Konzentration von Östrogen- und Progesteronrezeptoren durch Östrogene erhöht und durch Progesteron erniedrigt wird. Unter Berücksichtigung der "physiologischen" Manifestationszeit und der Hormonrezeptorkenntnisse wird wahrscheinlich, daß die Relation der Östrogen-Progesteron-Anflutung und die Rezeptormenge am Myometrium eine entscheidende Rolle bei der Myomgenese spielen. Die kausale Pathogenese ist im Rezeptorstatus und die formale Genese in der Östrogenanflutung zu suchen.

Bei diesem Gedankengang wird verständlich, daß die gleichmäßig niederdosierte exogene kombinierte Hormonverabreichung vom Ovarsteroidcharakter eine protektive Wirkung auf den Uterus bezüglich einer Muskelzunahme im Klimakterium hat. Eine Verschiebung im Verhältnis der diffusen Corpusmyose zur Myomatose tritt nicht ein (Abb. 5). Das Östrogen-Progesteron-Verhältnis bei den derzeit gebräuchlichen Antikonzeptiva bleibt offenbar von untergeordneter Bedeutung, da die Auswertungen keinen einheitlichen Trend ergeben haben, wenn betont gestagenwirksame Medikamente betont östrogenwirksamen Medikamenten gegenübergestellt werden (Abb. 6). Bei Einnahme von Kombinations- und Sequentialpräparaten ist die Östrogenkonzentration auf ca. ein Drittel der Norm erniedrigt und damit derjenigen in der Postmenopause vergleichbar (KOBAYASHI

1978, WEISZ 1973). Die endogene Disbalance des Östrogen-Progesteron-Quotienten im Klimakterium wird durch die exogene Hormonverabreichung überspielt und für das Erfolgsorgan nicht mehr erkennbar, zumal die Bildung von Rezeptorproteinen an der Muskulatur gehemmt wird.

5.0 ZUSAMMENFASSUNG

In einer Assoziationsstudie ist versucht worden zu prüfen, ob die heute üblicherweise peroral gebrauchten hormonalen Antikonzeptiva einen Einfluß auf das Gebärmutterwachstum haben. Zielpunkt war die klimakterische Phase, in der ein Wachstum des Uterus manifest wird, wovon mindestens ein Drittel aller Frauen betroffen sind.

Zur Auswertung kamen ursprünglich über 900 Frauen, die sich vom Oktober 1977 bis März 1979 einer Uterusexstirpation unterzogen haben; die Organe sind in der Pathologie 8130 Starnberg aufgearbeitet worden. In einer gezielten Fragebogenaktion ist daraufhin die Sexual- und Medikamentenanamnese erhoben worden.

651 Personen konnten in die Untersuchungsreihe aufgenommen werden; in die prä- und klimakterische Phase bis zu einem Lebensalter von 50 Jahren waren 444 Patientinnen einzureihen. Gegenübergestellt worden sind Frauen mit einem hypertrophen Uterus, die einerseits keine oder lediglich kurzfristig Ovulationshemmer in früheren Jahren eingenommen hatten und andererseits langfristig Ovulationshemmer bis zum Operationstermin gebrauchten.

Der hypertrophe Uterus ist bei Frauen ohne Ovulationshemmer im Mittel um 62 g schwerer - eine signifikante Abweichung bei einem Durchschnittsgewicht von 205 g gegen 143 g bei Frauen mit Ovulationshemmern. Keine Abhängigkeit konnte dabei zur Sexualanamnese wie Menarche- und Schwangerschaftszeiten gefunden werden. In Bezug zum Lebensalter ergab sich bei den Frauen ohne Ovulationshemmer eine gleichartige Zu-

nahme von Körpergewicht und Uterusgewicht zwischen 35 und 45 Jahren, bei den Frauen mit Ovulationshemmern jedoch ein entgegengesetzter Trend. Das morphologische Ergebnis ist mit der Beobachtung, daß Myome eine hohe Östrogenrezeptorkonzentration aufweisen, in Einklang zu bringen.
Mit Gebrauch von Ovulationshemmern wird die Östrogenkonzentration auf ca. ein Drittel der Norm erniedrigt und ist damit derjenigen in der Postmenopause vergleichbar. Die Konzentrationsabsenkung hat wiederum eine Blockierung von Rezeptorproteinen am Myometrium zur Folge, wodurch ein abnormes Muskelwachstum unterdrückt wird.

.0 L I T E R A T U R

1. ARSENIEWA, M.G., KONONOVA, O., SAVCHENKO, N., STEPANOV, G.S.:
Die Östrogenausscheidung bei Uterusmyomkranken.
Akus. i. Ginek. 4, 36-40 (1967)

2. BENNINGHOFF-GOERTLER von HELMUT FERNER:
Lehrbuch der Anatomie des Menschen (9. Auflage)
Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1971)

3. BOLCK, F.:
Die Pathologie der Uterusmyome
Arch. Gynäk. 195, 166-177 (1961)

4. BONE, M.:
Family Planning Services. Changes and Effects.
Her Majesty's Stationary Office, London (1978)

5. BROWN, W.W., TOYAMA, P., GONZALES, W.:
Multiple leiomyomas developed in the presence of a high androgen environment secondary to androgenital syndrome.
Obstetr. and Gynecol. 35, 255-259 (1970)

6. BUTTRAM, V.C., REITER, R.C.:
Uterine leiomyomata: Etiology, symptomatology, and management.
Fertil. and Steril. 36, 433-445 (1981)

7. COLE, S.L.:
An internist's observations of patients on longterm contraception.
J. Reprod. Med. 5, 174-178 (1970)

8. EDER, M., PRECHTEL, K.:
Mehr Myome durch orale Kontrazeptiva?
Münch. med. Wschr. 120, 1682 (1978)

9. FARBER, M., CONRAD, S., HEINRICHS, W.L., HERRMANN, W.L.:
Estradiol binding fibroid tumors and normal myometrium.
Obstetr. and Gynecol. 40, 479-486 (1972)

10. FECHNER, R.E.:
The surgical pathology of the reproductive system
and breast during oral contraceptive therapy.
Path. Ann. 6, 299 (1971)

11. FENEIS, H.:
Anatomisches Bildwörterbuch (4. Auflage)
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1974)

12. FRICK, H., LEONHARD, H., STARK, D.:
Spezielle Anatomie (1. Auflage), Band 2
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1978)

13. GARB, R.G., STONE, G.M.:
Uptake and metabolism of tritiated oestradiol and
oestrone by human endometrial and myometrial tissue
in vitro.
J. Endocrin. Great Britain 62, 109 (1974)

14. GRAY, K.:
Gray´s Anatomy (33. Auflage)
Longman´s Grenn & Co Ltd. (1962)

15. HAKIMOVA, S.M.:
Die Rolle der Hormone in der Genese der Fibromyome
der Gebärmutter.
Zbl. Gynäk. 90, 1588-1603 (1968)

16. HANNSE, H.:
Aktuelle Aspekte der hormonalen Kontrazeption.
Excerpta Medica Amsterdam-Genf-Princeton-Tokio (1982)

17. JOHN, A.H., MARTIN, R.:
Growth of leiomyomata with estrogen-progestogen therapy.
J. Reprod. Med. 6, 56-58 (1971)

18. KOBAYASHI, R.M., LU, K.H., MOORE, R.Y., YEN, S.S.C.:
Regional distribution of hypothalamic luteinizing hormone-releasing hormone in proestrous rats: Effects of ovariectomy and estrogen replacement.
Endocrin. 102, 98-105 (1978)

19. LEONHARDT, H.:
Histologie, Zytologie und Mikroanatomie des Menschen (4. Auflage).
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1974)

20. LIPSCHÜTZ, A.:
Steroid hormones and tumors.
Williams & Wilkins, Baltimore (1950)

21. NELSON, J.H.:
Clinical evaluation of side-effects of current oral contraceptives.
J. Reprod. Med. 6, 43-48 (1971)

22. PIIROINEN, O., RAURAMO, L.:
The effect of oral contraceptives on uterine size examined by ultrasound.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 47, 239-245 (1975)

23. PIIROINEN, D., RAURAMO, L.:
Oral contraception and uterine size-ultrasonic study.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 122, 349-351 (1975)

24. POLLOW, K., GEILFUSS, J., BORQUOI, E., POLLOW, B.:
Estrogen and progesterone binding proteins in normal human myometrium and leiomyoma tissue.
J. Clin. Chem. and Clin. Biochem. 16, 503-511 (1978)

25. POLLOW, K., SCHMIDT-GOLLWITZER, K., NEVINNY-STICKEL, J.:
Progesterone receptors in normal and neoplastic tissues.
Raven Press New York (1977)

26. PSCHYREMBEL, W.:
Praktische Gynäkologie (4. Auflage)
de Gruyter-Verlag Berlin-New York (1968)

27. RAMCHARAN, S.:
The Walnut Creek contraceptive drug study: A prospective study of the side-effects of oral contraceptives.
Vol. I - Findings in oral contraceptive users and nonusers at entry into the study.
U.S. Government Printing Office Washington D.C. (1974)

28. RAUBER-KOPSCH:
Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen (19. Auflage)
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1955)

29. ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS:
Oral contraceptives and health; an interim report from the oral contraceptive study.
Pitman New York (1974)

30. SACHS, L.:
Angewandte Statistik (4. Auflage)
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1974)

31. SCHRÖDER, R.:
Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Band VII
Julius Springer-Verlag Berlin (1930)

32. SEEWALD, H.J., CAROL, W., ULLRIYH, H.J.:
Bestimmung der Gesamtöstrogene bei Myompatientinnen
vor und nach operativer Therapie.
Endokrin. 58, 55-61 (1971)

33. SIEGLBAUER, R.:
Lehrbuch der normalen Anatomie des Menschen (9. Auflage)
Verlag Urban und Schwarzenberg München (1963)

34. SPURLIN, G.W., VAN NAGELL, J.R., PARKER, J.C., RODDICK, J.W.:
Uterine myomas and erythrocytosis.
Obstet. and Gynec. 40, 646-650 (1972)

35. TAUBERT, H.D., KUHL, H.:
Kontrazeption mit Hormonen.
Georg Thieme-Verlag Stuttgart (1981)

36. THI, M.T.L., BANLIEN, E.E., MILGROM, E.:
Comparison of the characteristics and of the hormonal
control of endometrial and myometrial progesterone
receptors.
J. Endocrin. 66, 349 (1974)

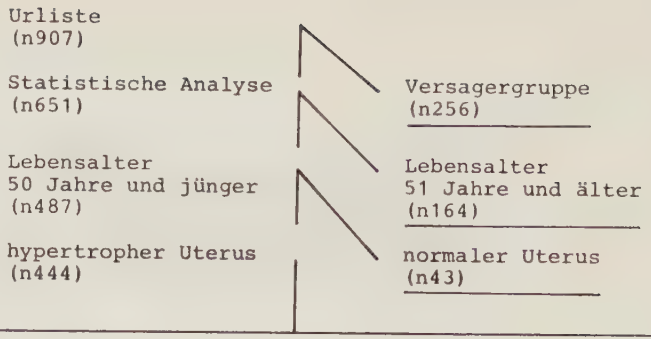
37. UTOTSCHNIKOWA, N.S., SUITSCH, S.D.:
Östrogen-, Pregnandiol- und 17-Ketosteroidgehalt im Urin
bei Uterusmyom der Frau.
Akus. i. Ginek. 2, 16-19 (1959)

38. WALDEYER, A.:
Anatomie des Menschen (13. Auflage)
de Gruyter-Verlag Berlin-New York (1976)

39. WEISZ, J., LLOYD, G.W., LOBOTSKY, J., PUPKIN, M., ZANARTU, J., PUGA, J.:
Concentrations of unconjugated estrone, estradiol, androstenedione and testosterone in ovarian and peripheral venous plasma in women: The effects of steroid contraceptives.
J. Clin. Endocrin. 37, 254-260 (1973)

40. WILSON, E.A., YANG, F., REES, E.D.:
Estradiol one progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues.
Obstetr. and Gynec. 55, 20-24 (1980)

Abb. 1
URLISTE



MERKMALE	HORMONALE ANTIKONZEPTIVA		
	keine oder kurzfristig	mit Unterbrechung langfristig	ohne Unterbrechung langfristig
Fallzahl mit hypertrophem Uterus	233	99	112
mittleres Alter (Jahre)	43	40	39
Einnahmezeit (Monate)	2,8	51,1	96,6
Uterusgewicht (g)	205	162	143
Uterusgröße (mm)	97	93	90
Myometriumdicke (mm)	26	22	23
Körpergröße (cm)	162	164	164
Körpergewicht (kg)	66	62	60
Menarche (Alter)	13,5	13,6	13,5
Schwangerschaften (Zahl)	2,3	2,4	2,2

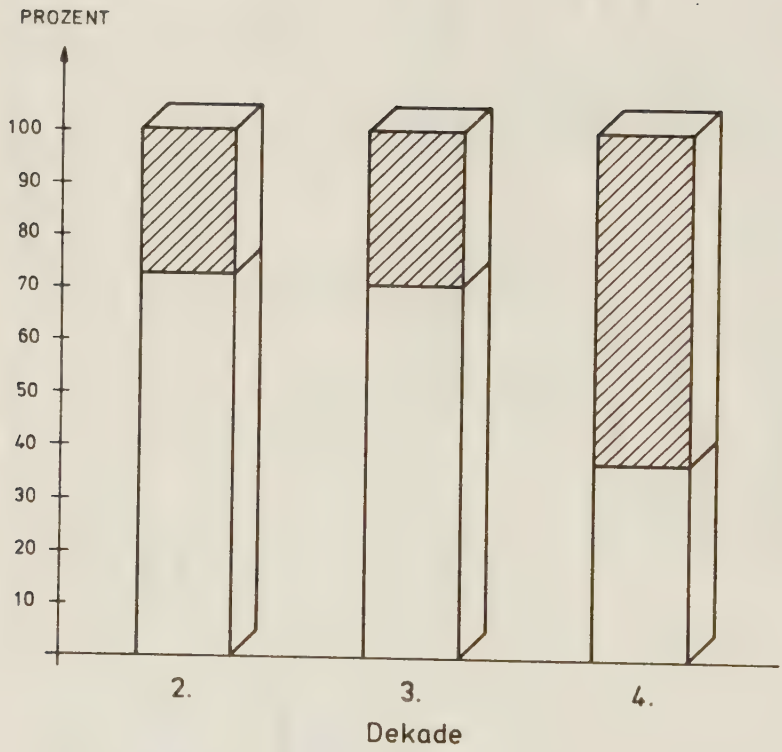


Abb. 2a

Verteilung der Patientinnen mit Ovulationshemmergebrauch und der Patientinnen ohne Ovulationshemmergebrauch in Abhängigkeit zum Lebensalter
Glatter Säulenanteil = Frauen mit OH
Schraffierter Säulenanteil = Frauen ohne OH

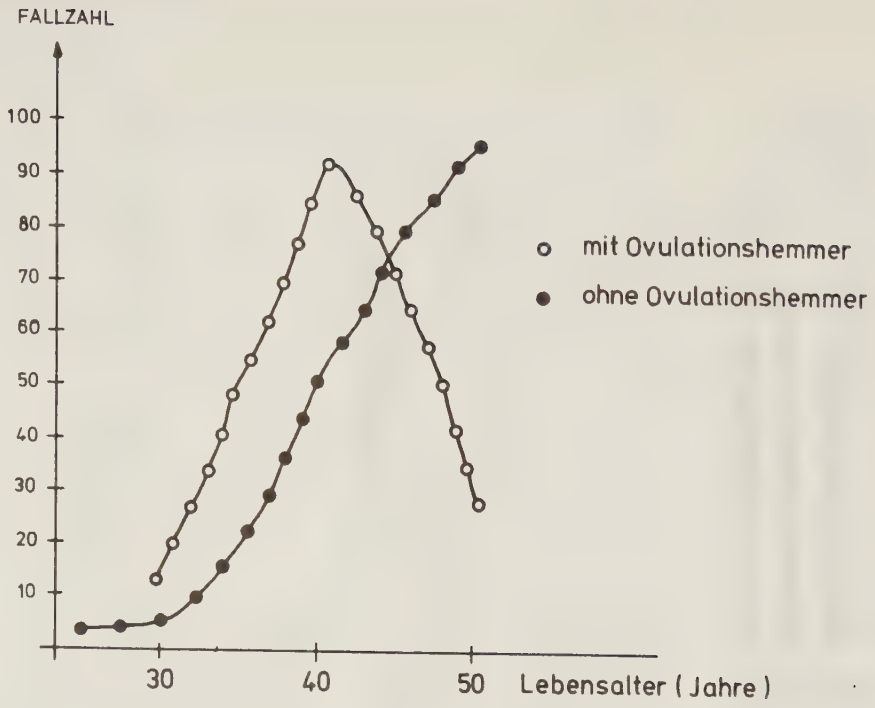


Abb. 2b

Altersverteilung der Frauen mit und ohne Ovulationshemmergebrauch

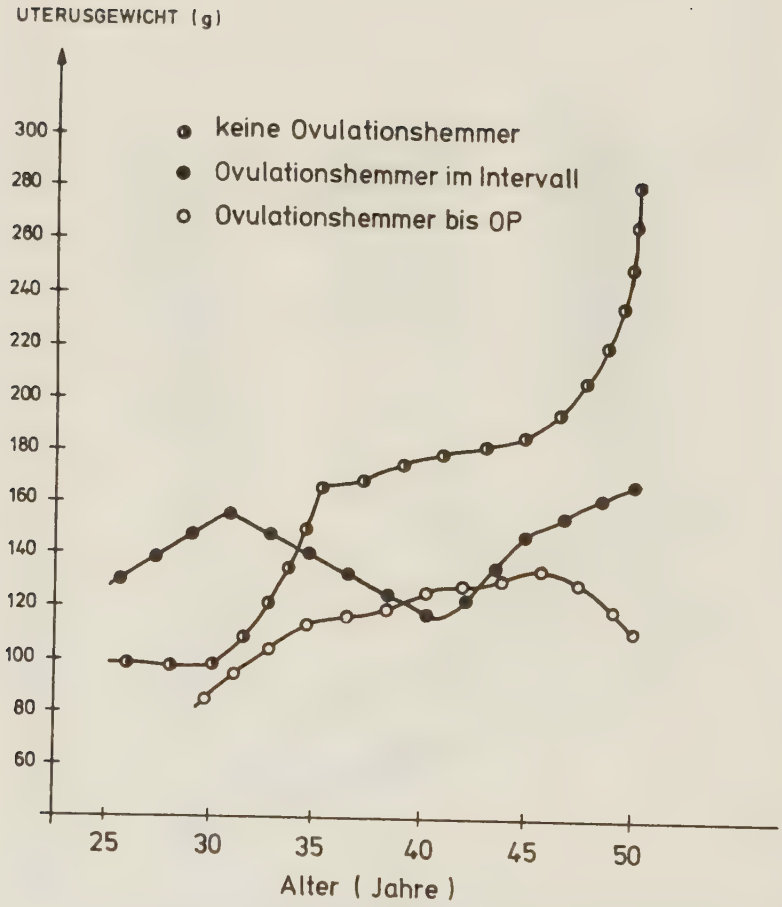


Abb. 3

Uterusgewicht bei Frauen ohne und mit Ovulationshemmergebrauch

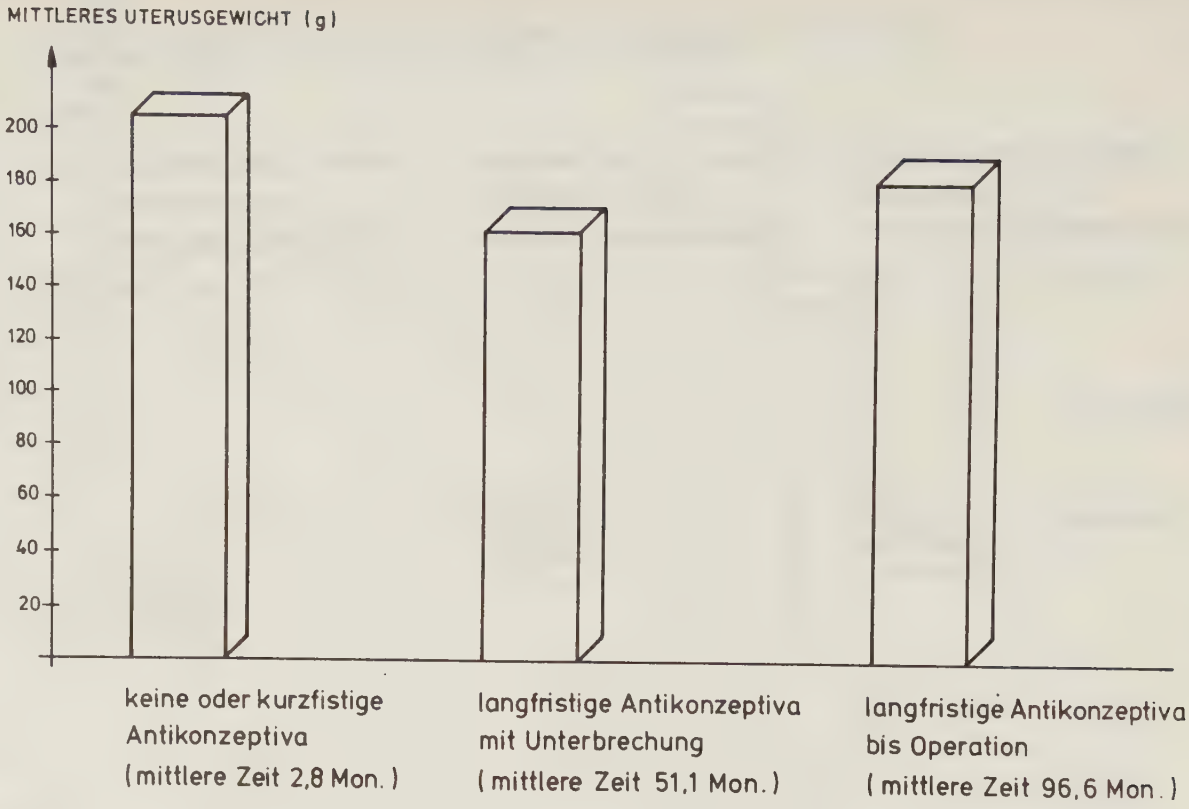


Abb. 4

Uterusgewicht in Abhängigkeit zum Ovulationshemmergebrauch

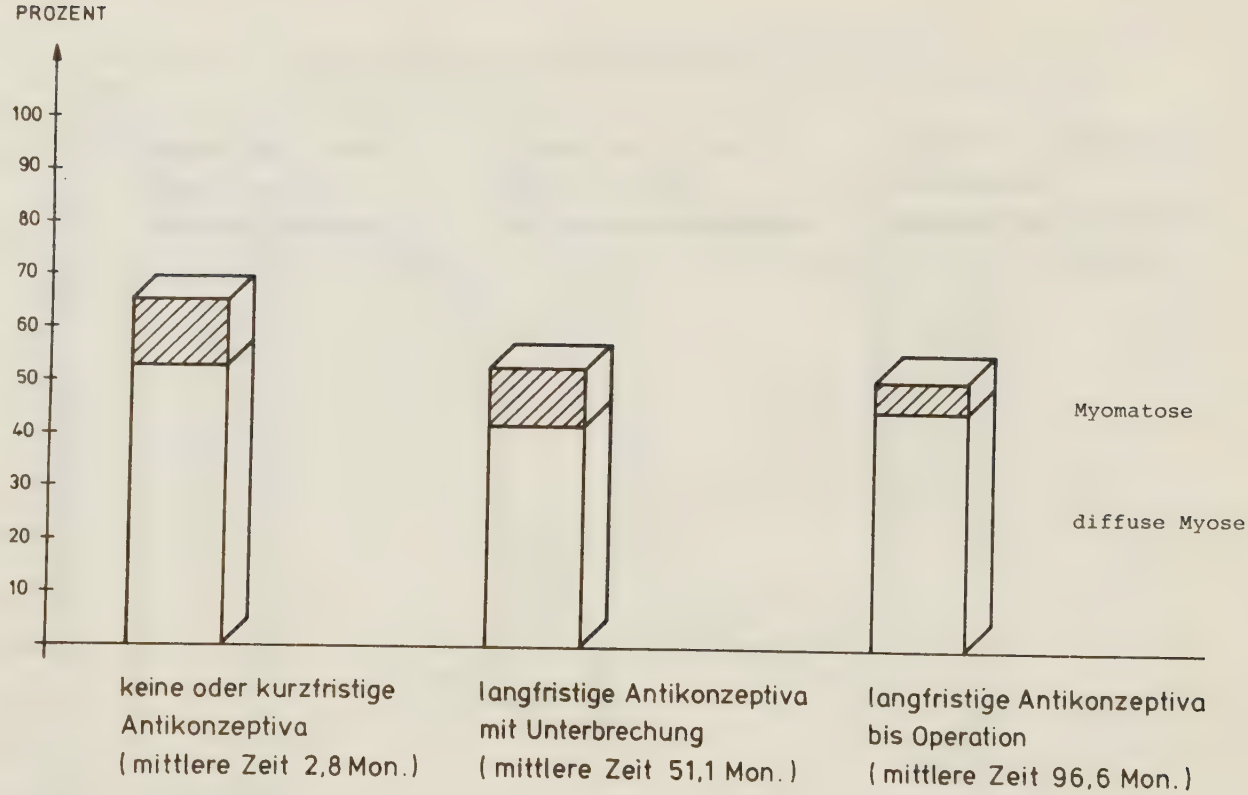


Abb. 5

Verhältnis von Myomatose zu betont diffuser Myose
der hypertrophen Uteri in Abhängigkeit zum Ovulationshemmergebrauch

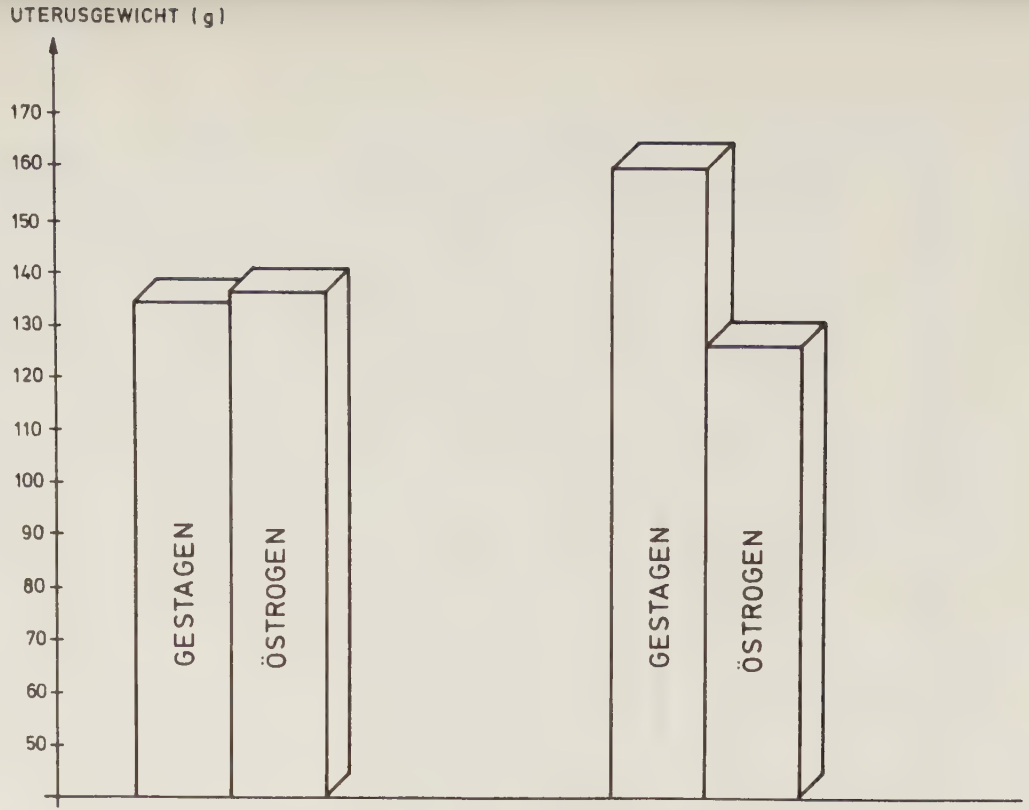


Abb. 6
Uterusgewicht in Abhängigkeit zur Qualität der Antikonzeptiva

L E B E N S L A U F

Am 13. Januar 1950 wurde ich als Kind der Eheleute Andreas und Charlotte Geiger, geb. Zimmermann, in Hammer geboren.
Im Jahre 1956 trat ich in die Volksschule Fischbachau ein. Nach einem Jahr Schulbesuch erkrankte ich an Periarteriitis nodosa. Die folgenden zwei Jahre verbrachte ich in den Krankenhäusern Achatswies und Bad Wiessee.
Im Jahre 1962 trat ich in das Gymnasium Miesbach ein, wo ich im Jahre 1972 die Reifeprüfung ablegte.
Dann begann ich im Städtischen Krankenhaus München-Schwabing als Krankenpflegehelfer zu arbeiten. Zum Wintersemester 1975 bekam ich die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin an der LMU München. Im Wintersemester 1976 war ich wegen Krankheit beurlaubt. Das Vorphysikum legte ich am 29. Oktober 1976 ab, das Physikum am 30. Oktober 1978. Meine Bestallung als Zahnarzt erhielt ich am 9. Juli 1981. Danach arbeitete ich seit dem 13. Juli 1981 bei einem Kollegen in Bad Wiessee, bis ich am 1. Oktober 1982 in der Universitätszahnklinik, Poliklinik und Klinik für zahnärztliche Prothetik begann.
Seit dem 25. Oktober 1973 bin ich verheiratet.